Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß kurzkettiger Fettsäuren auf die Fettsäuresynthese

von

GERD-JÜRGEN WOSCHÉE

München 1962

1962

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß kurzkettiger Fettsäuren auf die Fettsäuresynthese

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Gerd-Jürgen Woschée
aus
Breslau/Schlesien
1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. Seitz
Dekan: Prof. Dr. W. Seitz
Tag der mündlichen Prüfung: 10.7.62

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	3
Problemstellung	6
Methodik	7
Versuchsergebnisse	12
Abhandlung der einzelnen Fettsäuren	13
Vergleich der einzelnen Fettsäuren	27
Der zeitliche Ablauf der Synthese-Hemmung	35
Fütterungsversuche	36
Zusammenfassung	41
Diskussion	42
Literaturverzeichnis	48
Lebenslauf	5o

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546810_0030

E i n l e i t u n g

In den letzten Jahren wurde die Frage nach einem eventuellen Zusammenhang zwischen Art und Menge des Nahrungsfettes und bestimmten Kreislauferkrankungen, wie Arteriosklerosen und Herzinfarkten, immer wieder diskutiert. Von großem Interesse sind dabei neben der Zusammensetzung der Fette vor allem die physiologischen Wirkungen der einzelnen Fettsäuren, die, trotz ihrer chemischen Verwandtschaft, sehr unterschiedlich sein können.

So weist z.B. im Tierversuch der Wachstumswert der verschiedenen Nahrungsfette erhebliche Unterschiede auf, während die Gewichtszunahme der Tiere je Kal. verzehrtes Fett praktisch die gleichen Werte ergibt (1). Die Ursache dafür ist unbekannt, doch dürfte sie in erster Linie auf enzymatischer Ebene zu suchen sein.

Diese Unterschiedlichkeit der Fettsäuren zeigt sich bereits in der Resorptionsgeschwindigkeit und -größe der einzelnen Fette (1). Die Ursache dafür liegt nicht bei der Spaltbarkeit der Fette durch die Lipasen, sondern es scheint sowohl der Schmelzpunkt als auch die Fettsäurezusammensetzung eine Rolle zu spielen (1), da Fette mit hohem Schmelzpunkt schlechter resorbiert werden als solche, die bei Körpertemperatur flüssig sind (2).

Obwohl sich die Fettsäuren in der Resorption und in ihrer physiologischen Wirkung z.T. stark unterscheiden, vollzieht sich ihr Umsatz im intermediären Stoffwechsel nach heutigen Kenntnissen in prinzipiell der gleichen Art und Weise. Lediglich die Enzymausstattung der Zellen für niedere Fettsäuren und die kinetischen Daten der Enzyme scheinen verschieden zu sein.

Ob eine Spezifität der Enzyme für die einzelnen Fettsäuren vorliegt, konnte noch nicht geklärt werden, doch ist es wahrscheinlich. So werden mittlere und niedere Fettsäuren rascher zu CO_2 oxydiert als die höheren, auch werden sie weder im Depotfett noch in der Leber abgelagert, noch in Phosphatide eingebaut (3).

Die Fettsäuren im intermediären Stoffwechsel

Über die Grundzüge des biologischen Auf- und Abbaus der Fettsäuren besteht heute weitgehende Klarheit. Auch konnten die zur Synthese nötigen Fermente zum großen Teil gereinigt dargestellt werden.

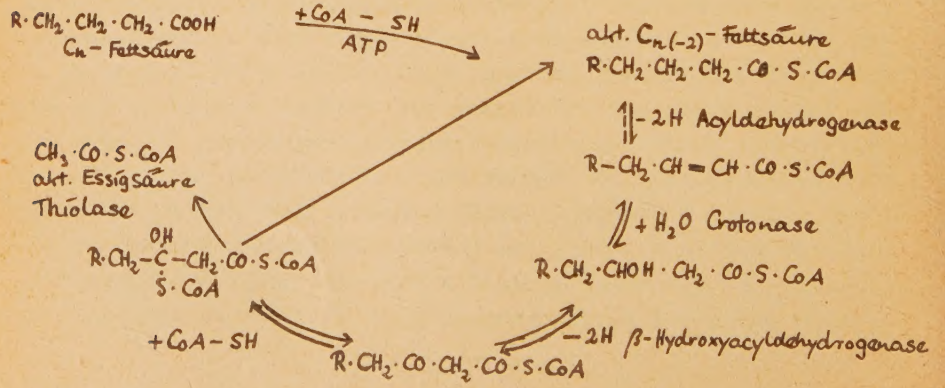
Der Mittelpunkt des Fettsäurestoffwechsels wird durch die aktivierte Essigsäure gebildet, eine reaktionsfähige Form der Essigsäure, bei der es sich um ein an der SH-Gruppe acetyliertes Coenzym A handelt (Lynen): $CH_3CO \cdot S \cdot CoA$

So wie die Essigsäure sind auch die Fettsäuren nur in Form ihrer CoA-Verbindungen reaktionsfähig. Ihre Kohlenstoffketten werden dadurch verkürzt oder verlängert, so daß unter dem Einfluß der Fermente C_2-Bruchstücke in Form der aktivierten Essigsäure abgespalten oder angehängt werden.

Der erste Schritt im Fettsäureabbau ist stets die Bildung der aktivierten Fettsäure, eine Reaktion, die ATP-abhängig ist. Im Gegensatz zu dieser "Zündung" des Fettsäureabbaus (Lehninger) sind alle weiteren Reaktionen vom ATP unabhängig.

Nach der Aktivierung wird die Fettsäure in mehreren Schritten zur β-Ketosäure oxydiert und, unter Eintritt eines neuen Moleküls CoA, in β-Stellung thioklastisch gespalten. Die Fettsäure wurde so um 2 C-Atome verkürzt und liegt wieder in aktivierter Form vor. Durch Wiederholung des Vorgangs kann die ganze Kette in C_2-Fragmente zerlegt werden.

Diese Reaktionsfolge wurde erstmals von Lynen beschrieben und wird als Fettsäure-Zyclus bezeichnet (4).



Alle Reaktionen sind umkehrbar.
Neben den hier aufgeführten Fermenten ist jedoch für die Synthese noch ein weiteres TPNH-abhängiges reduzierendes Enzym nötig, das im Schema die $\alpha\beta$-ungesättigte Säure zur gesättigten reduziert (5). Mit diesen Enzymen gelang die Synthese höherer Fettsäuren aus Acetat. Als nötige Cofaktoren erwiesen sich ATP, DPNH, TPNH, CoA, Mg^{++} und Bicarbonat (3,15,18). Der Bedarf des Systems an Bicarbonat wurde in letzter Zeit aufgeklärt, als es mit Hilfe eines Fermentsystems aus Taubenlebern gelang, die direkte Abhängigkeit der Fettsäuresynthese vom Bicarbonat nachzuweisen, wobei jedoch der Kohlenstoff des Carbonats nicht in die höheren Fettsäuren eingebaut wird (7). Als Zwischenprodukt der Synthese fand man Malonyl-CoA (8), $COOH-CH_2-CO-S-CoA$, das man sich durch Addition von Kohlensäure an Acetyl-CoA gebildet denken kann.
Die Tatsache, daß auch höhere Fettsäuren über Malonyl-CoA gebildet werden können, weist darauf hin, daß neben dem Lynen-Zyclus noch andere Wege für die Fettsäuresynthese bestehen können. Eine weitere Ausnahme vom Lynen-Zyclus tritt ein, wenn beim Fettsäureabbau die Carboxylgruppe nicht frei ist, sondern z.B. in Form eines Säureamids vor Enzymangriffen geschützt wird. In diesem Fall können die Fermente die endständige Methylgruppe angreifen (Verkade, Flaschenträger). Diese als ω-Oxydation bezeichnete Ausweichreaktion spielt jedoch unter normalen Bedingungen keine Rolle (9).

Fettsäurestoffwechsel und Glykolyse

Schon 1902 machte E. Pflüger durch seine Feststellung, daß "die Fette im Feuer der Kohlehydrate verbrennen", darauf aufmerksam, daß man den Fettstoffwechsel im biologischen Geschehen nicht für sich allein betrachten darf, sondern daß er, wie auch die jüngsten Forschungen ergaben, weitgehend von einer funktionellen Glykolyse abhängig ist.
Das Bindeglied zwischen Fettsäuresynthese und Kohlehydratstoffwechsel sieht man heute in den Wasserstoffüberträgern DPNH und TPNH (10). Sie werden während des Glykolysevorganges gebildet und geben für die Lipogenese ihren Wasserstoff ab. Im Vordergrund scheint dabei das TPNH zu stehen (11), bei des-

sen Mangel die Fettsäuresynthese auf ein Minimum zurückgeht (12).
Besonders aufschlußreich ist die Erkenntnis, daß sowohl der Abbau der Fettsäuren wie die Glykolyse über die Schaltstelle des Acetyl-CoA in die gemeinsame Endoxydation im Zitronensäure-Zyclus einmünden (13).
v. Brand und Helmreich konnten nachweisen, daß sich die Fettsynthese und die Glykolyse unter verschiedenen Bedingungen gleichsinnig verhalten, weshalb sie annahmen, daß die Reaktionsfolgen der Fettsynthese und der Glykolyse miteinander gekoppelt sind (15).

Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit

Nachdem im Isotopenlabor der Universitäts-Poliklinik schon viele Versuche über die die Fettsäure- und Cholesterinsynthese limitierenden oder hemmenden Faktoren gemacht wurden, so u.a. durch DPNH, ATP, CO_2, Gallensäuren, Biotin, Avidin, essentielle und andere langkettigen Fettsäuren, schien es von großem Interesse, ob und in welchem Ausmaß ein Einfluß der in unserer Nahrung nur in geringen Mengen vorkommenden kurzkettigen Fettsäuren auf die Höhe der Fettsäuresynthese vorliegt.
Es soll nun in dieser Arbeit experimentell untersucht werden, wie sich kurzkettige Fettsäuren auf die fermentative Synthese höherer Fettsäuren auswirken, und welchen Einfluß ATP, CO_2 und CoA auf diese Effekte haben.
Hier werden die Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 3 bis 8 C-Atomen besprochen, während in einer anderen Arbeit (Hartmann) die Fettsäuren von 9 bis 17 C-Atomen bearbeitet werden. Diese Trennung der Aufgabengebiete kann und soll auch nicht streng eingehalten werden, da viele Ergebnisse einander entsprechen und der fortlaufende Charakter der Effekte nicht abrupt unterbrochen werden kann.
Über die Wirkung der kurzkettigen Fettsäuren auf die Cholesterinsynthese muß auf eine andere Arbeit (Eskandary) hingewiesen werden, da dieses Gebiet hier nur kurz gestreift werden kann.

Methodik

Als Ausgangsmaterial für unsere Versuche nahmen wir Taubenlebern, in denen die nötigen Fermente für den Fettstoffwechsel, neben denen der Glykolyse und Atmung, in ausreichender Menge vorhanden sind.
Dieses System vermag in vitro Acetat zu höheren Fettsäuren zu synthetisieren, wobei im Mittel etwa 25% des eingesetzten Acetats in höhere Fettsäuren eingebaut wird. Hierbei treten jedoch beträchtliche Unterschiede auf, die wohl auf die Stoffwechsellage der Tiere zurückzuführen sind. Von entscheidender Bedeutung erwies sich hier der Ernährungszustand und das Alter der Tauben.
Wir untersuchten nun die Ausbeute der aus C^{14}-Na-Acetat synthetisierten höheren Fettsäuren vor und nach Zugabe von wechselnden Konzentrationen kurzkettiger Fettsäuren.
Die Aufarbeitung der Taubenlebern erfolgte nach den Vorschriften von Brady und Gurin (14).

Darstellung des Enzymsystems

Die Lebern drei bis vier Monate alter Tauben wurden verarbeitet. Um ein möglichst aktives Enzymsystem zu erhalten, mußten die Tiere wenigstens drei Tage vor dem Schlachten reichlich mit Weizenkörnern gefüttert worden sein. Die Tauben wurden decapitiert und sofort anschließend die Lebern herauspräpariert, von Bindegewebe befreit und in Eiswasser aufbewahrt. Lebern, die in Farbe oder Größe von der Norm abwichen oder die makroskopisch Tumoren oder Cysten aufwiesen, wurden verworfen. Die Lebern wurden zerkleinert und mit der 1,2fachen Menge eines Phosphat-Hydrogencarbonat-Puffers von folgender Zusammensetzung versetzt: o,oo9 m KH_2PO_4, o,o85 m K_2HPO_4, o,o7 m $KHCO_3$ im Verhältnis 1:1:1; p_H = 7,4. Zur Zerstörung der Zellwände wurden die zerkleinerten Lebern mit dem Puffer vorsichtig in einem Potter-Elvehjem-Apparat homogenisiert. Alle Manipulationen wurden bei 0°Celsius ausgeführt.

Zur Entfernung der Zellbestandteile wurde das Homogenat zuerst 45 Minuten bei 2000 Umdrehungen/min zentrifugiert, der resultierende Überstand (supernatant fluid = Sup) mit o.a. Puffer auf das 1,33fache Lebergewicht aufgefüllt und weitere 75 Minuten bei 25000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Von dem sich ergebenden Überstand = Sup wurden jeweils 2,4 ml in jeden Versuchsansatz eingesetzt, das entspricht etwa 2 g Leber. Der Sup enthält noch Mitochondrien und Mikrosomen, die sich erst bei 100000 Umdrehungen/min setzen würden (15), doch stand eine entsprechende Ultrazentrifuge nicht zur Verfügung.

Inkubation

Um die Fettsäuresynthese in vitro zu ermöglichen und um eine möglichst hohe Ausbeute zu erhalten, sind außer den im Sup enthaltenen Fermenten einige Cofaktoren in bestimmten Konzentrationen nötig, die durch v. Brand in abgeänderter Form angegeben wurden. Jeder Versuchsansatz enthielt folgende Zusammensetzung:

$MgCl_2$	0,006 m
Na-citrat	0,01 m
C^{14}-Na-Acetat	0,008 m (etwa 110000 Imp/min)
Sup	2,4 ml in Phosphatpuffer
kurzkettige Fettsäuren	0 - 20 mg
ATP, CoA	siehe Versuche
Endvolumen	3,0 ml

Es wurde alles in ein 20 ml - Warburgkölbchen einpippetiert, die Kölbchen wurden verschlossen und vier Stunden bei 38°C ± 0,1° unter ständigem leichten Schütteln im Warburg-Apparat inkubiert.

Wurde die Inkubation bei CO_2-Atmosphäre durchgeführt, so wurden die bereits im Warburg-Apparat eingesetzten Kölbchen zuerst 10 Minuten mit CO_2 begast und anschließend verschlossen. Zum Druckausgleich waren die Kölbchen an ein Manometer in Form eines mit Flüssigkeit gefüllten U-Rohres angeschlossen.

Isolierung der synthetisierten Fettsäuren

Im Laufe der Inkubation wurden aus dem aktiven Acetat durch das Fermentsystem höhere Fettsäuren synthetisiert. Zur Isolierung der Fettsäuren wurde das Reaktionsgemisch zuerst verseift und anschließend die höheren Fettsäuren mit Petrolaether extrahiert.
Der Inhalt des Warburgkölbchens wurde mit 5 ml aqua bidest. in ein birnenförmiges Schliffkölbchen übergespült und zusammen mit 5 ml 3o%iger KOH und 25 mg Palmitinsäure als Trägersubstanz vier Stunden unter gelindem Sieden mit Rückfluß verseift.
Nach der Verseifung wurde der Inhalt des Schliffkölbchens mit 18%iger HCl bis zum Umschlag eines Bromkresylgrün-Methylorange-Indikators angesäuert und viermal mit Petrolaether in einem Abscheidetrichter ausgeschüttelt. Die Petrolaetherausszüge wurden in einem kleinen Becherglas eingedampft. Im Rückstand befanden sich die aus aktivem Acetat synthetisierten höheren Fettsäuren; eventuelle Beimengungen anderer Fettsäuren aus dem Reaktionsgemisch spielten keine Rolle, da sie auf die Höhe der Aktivität keinen Einfluß haben.

Messung der synthetisierten Fettsäuren

Die extrahierten Fettsäuren wurden in einem Meßkölbchen auf lo ml mit Petrolaether aufgefüllt.
1 ml dieses die Fettsäuren enthaltenden Petrolaetherauszugs wurde auf ein mit "Lenspaper" (silikongetränktes Papier zur Reinigung von Linsen) belegtes Aluminiumplättchen, Ø 3 cm, aufgetropft, an Luft trocknen gelassen und die Radioaktivität nach der direkten Methode von Entenmann und Dauben gemessen (16). Es wurden von jedem Versuchsansatz vier Plättchen gegossen und gemessen und deren arithmetisches Mittel als Ergebnis verwertet. Die in den Versuchen erscheinenden Zahlen entsprechen diesem Durchschnittswert eines Plättchens und werden in Impulsen pro Minute angegeben. Die Anzahl der Imp/min ist gleichbedeutend einem Zehntel des in höhere Fettsäuren eingebauten radioaktiven Kohlenstoffs.

Von jeder Versuchsreihe wurde einem Ansatz keine hemmende oder fördernde Substanz beigefügt. Dieser Ansatz entspricht somit der fettsäuresynthetisierenden Fähigkeit des verwendeten Enzymsystems. Die Höhe der Radioaktivität dieses Ansatzes wurde als Ausgangsaktivität bezeichnet und im Vergleich zu den anderen Versuchsansätzen 100% gesetzt. Alle anderen Versuche beziehen sich in ihren Prozentzahlen auf diese Ausgangsaktivität.

Normaltauben - Mangeltauben

Wir unterscheiden bei den Versuchsergebnissen zwischen Tauben, deren Ausgangsaktivität über etwa 2000 Imp/min lag, sog. Normaltauben, und Tauben, deren Ausgangsaktivität unter etwa 2000 Imp/min lag, sog. Mangeltauben.
Zu Hunger- oder Mangeltauben kommt es dann, wenn die Tiere nicht ausreichend mit Kohlehydraten ernährt waren oder wenn sie an einem Diabetes leiden.
Infolge ihrer veränderten Stoffwechsellage vermögen sie nur eine geringe Menge höherer Fettsäuren zu synthetisieren und sprechen in ihren fermentativen Reaktionen sehr unterschiedlich auf stimulierende oder hemmende Substanzen an.
Die Ursache dürfte bei einer eingeschränkten Glykolyse liegen, sodurch ein vermindertes Angebot an TPNH und DPNH entsteht (12,17) v. Brand konnte zeigen, daß das Fermentsystem dieser Tauben jedoch intakt ist, da geeignete Zusätze nichtfermentativer Natur die Fettsäuresynthese in vitro fördern können (17).

In - vivo - Versuche

Um die in vitro erhaltenen Ergebnisse mit dem Einfluß der kurzkettigen Fettsäuren auf die Fettsäuresynthese im lebenden Organismus vergleichen zu können, haben wir die Tiere mit den kurzkettigen Fettsäuren gefüttert und anschließend die Fähigkeit der Enzymsysteme zur Fettsäuresynthese untersucht.

Die Fettsäuren wurden den Tieren in emulgierter und verdünnter Form mittels einer Pipette in den Kropf instilliert.

Es wurden in der Regel 3 x 3o mg gegeben, gelegentlich aber auch 3 x 1oo mg oder 3 x 3oo mg. Die Zeit, in der die Gesamtdosis verabreicht wurde, betrug einen oder drei Tage. Es wurde nach folgenden zwei Schemata gefüttert:

A) Am ersten Tag erhielten die Tauben morgens und abends je eine Dosis (3o, 1oo oder 3oo mg); am zweiten Tag morgens, eine Stunde vor dem Schlachten, erhielten sie die letzte Portion.

B) Am ersten, zweiten und dritten Tag morgens je eine Dosis, am vierten Tag morgens wurden die Tiere geschlachtet.

Nebenbei wurden die Tauben natürlich ausreichend mit Weizen und Wasser versorgt.

Die Lebern wurden in üblicher Weise aufgearbeitet und die Menge der aus radioaktivem Acetat synthetisierten höheren Fettsäuren bestimmt.

Die von der Norm abweichende Ausbeute an synthetisierten Fettsäuren galt als Maßstab für die Wirkung der gefütterten Säuren.

Verwendete Substanzen:

C^{14}-Na-Acetat: Harwell, Radiochemical Centre, England

Alle übrigen Substanzen sind von Fa. Merck p.a.

Versuchsergebnisse

Zum Verständnis der Versuchsergebnisse darf folgendes vorweggenommen werden:

1.) Es werden im folgenden Abschnitt zuerst jede kurzkettige Fettsäure für sich behandelt und anschließend erst die Ergebnisse der einzelnen Säuren miteinander verglichen. Am Schluß werden die Fütterungsversuche besprochen.

2.) Um den in den Ergebnissen auftretenden Begriff "Ausgangsaktivität" klarzustellen, darf nochmals darauf hingewiesen werden, daß bei jeder Versuchsreihe (gleiches Fermentsystem) mit 6 bis 12 Ansätzen, einem Ansatz außer den Cofaktoren keine fördernden oder hemmenden Substanzen beigefügt wurden. Die Radioaktivität des durch diesen Ansatz in höhere Fettsäuren eingebauten Acetats wird als Ausgangsaktivität bezeichnet. Alle Prozentzahlen der übrigen Ansätze beziehen sich auf diese Ausgangsaktivität (= 100%). Jede Versuchsreihe hat natürlich eine vom System abhängige andere Ausgangsaktivität.

3.) Die Wirkungen von ATP, CO_2 und CoA auf die ungehemmte Fettsäuresynthese wurden schon in früheren Arbeiten von v.Brand beschrieben. Es lagen die Ausbeuten an synth. Fettsäuren, nach Zufuhr von 3 mg ATP oder nach CO_2-Begasung zwischen 100 und 200%, bei einer hohen Ausgangsaktivität bei etwa 120%, bei Mangeltauben zwischen 150 und 200%.
Nach Zufuhr von 100 γ CoA je Ansatz lag die Ausbeute an synth. Fettsäuren bei durchschnittlich 75%.

4.) Wie bei allen experimentellen Arbeiten muß auch hier bei den Ergebnissen eine bestimmte Fehlergrenze angenommen werden. Sie läßt sich nicht genau angeben, da bei jedem Versuch ein anderes Fermentsystem verwendet wird und deswegen feste Vergleichspunkte fehlen. Technische Mängel konnten schon früher weitgehend beseitigt werden, doch ist in der Vielzahl der Arbeitsgänge eine Kumulation von geringfügigen Fehlern durchaus möglich.
Trotzdem dürfte, in Übereinstimmung mit v.Brand, die Fehlergrenze kaum höher als 10% liegen.

Propionsäure C_2H_5COOH und ihr Einfluß auf die Fettsäuresynthese

Durch Propionsäure konnte in vitro nur eine geringgradige Hemmwirkung auf die Fettsäuresynthese beobachtet werden.

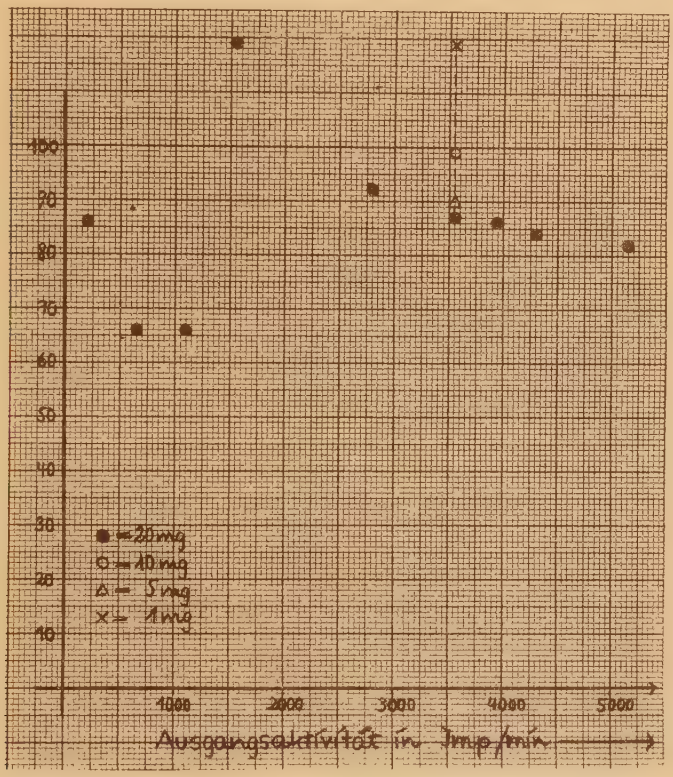


Abb. 1: Einfluß der Propionsäure auf die Ausbeute an synthetisierten Fettsäuren (in % der Ausgangsaktivität).
Es sind alle Versuchsergebnisse zusammengetragen, aufgegliedert nach den jeweiligen Ausgangsaktivitäten (Imp/min).
Die Zeichen entsprechen bestimmten Konzentrationen der Propionsäure, durch welche die Synthese höherer Fettsäuren gehemmt wird. Sie beziehen sich in ihren Prozentzahlen auf die zugehörige Ausgangsaktivität des Versuchsansatzes (= 100%).
Die gestrichelten Linien verbinden die Ergebnisse eines Versuches. Ergebnisse mit Ausgangsaktivitäten von weniger als 2000 Imp/min entsprechen den Mangeltauben.

Bei Normaltauben lagen alle Werte bei Zugabe von 2o mg Propionsäure je Ansatz um 88 ± 4% der Ausgangsaktivitäten (Abb.1). Geringere Konzentrationen hatten bei einem einmaligen Versuch erwartungsgemäß keinen Einfluß, sie lagen innerhalb der Schwankungsbreite um die Ausgangsaktivität.
Das Fermentsystem der Mangeltauben sprach in zwei Fällen gut auf 2o mg Propionsäure an, die Ausbeute an synthetisierten Fettsäuren wurde bei beiden auf 65% gedrückt. Ein Wert entsprach den Normaltauben und ein Wert ergab 119%, wobei man einen technischen Fehler annehmen muß.
Zwei Versuche mit gleichzeitiger ATP-Zufuhr oder CO_2-Begasung ergaben Mangeltauben mit Ausgangsaktivitäten von 643 Imp/min (Abb.2, I) und 1o65 Imp/min (Abb.2, II), doch wurde wegen der klaren Ergebnisse auf weitere Wiederholungen verzichtet und die selben Verhältnisse auch für Normaltauben angenommen.

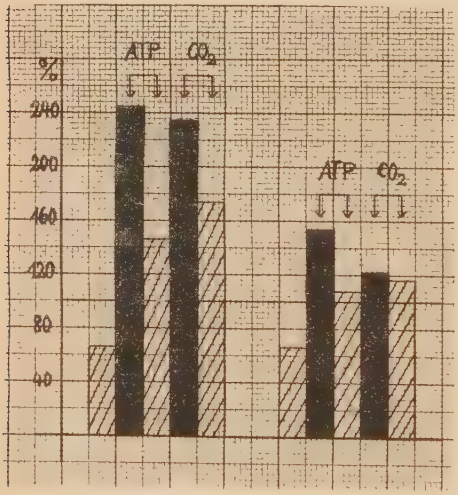


Abb. 2: Ausbeute an synth. Fettsäuren (% der Ausg.Akt. unter dem Einfluß von Propionsäure in Komb. mit CO_2 oder ATP.
Bei den schwarzen Säulen wurde keine Propionsäure zugefügt.

Wie Abb. 2 zeigt, sprachen die Enzymsysteme gut sowohl auf die hemmende Wirkung der Propionsäure als auch, den Ausgangsaktivitäten entsprechend hoch, auf die syntheseföndernde Wirkung durch CO_2 und ATP an. Bei Kombination von 2o mg Propionsäure mit ATP oder CO_2 lagen die Ausbeuten an synthetisierten Fettsäuren über den Ausgangsaktivitäten, doch deutlich niedriger als bei alleiniger Zufuhr von ATP oder CO_2. Die Werte lagen bei beiden durch Propionsäure gehemmten Systemen durch CO_2-Begasung höher als durch ATP-Zufuhr, obwohl ATP allein einen

stärker fördernden Effekt hervorruft, d.h., daß die Propionsäure bei einer durch ATP stimulierten Fettsäuresynthese im selben Verhältnis wirkt, wie bei einem normalen Fermentsystem, während sie bei einer durch CO_2 geförderten Synthese verhältnismäßig etwas schlechter ansprach.
Über einen Einfluß der Propionsäure auf die Cholesterinsynthese läßt sich nichts sicheres aussagen.

Buttersäure C_3H_7COOH
und ihr Einfluß auf die Fettsäuresynthese

Die Fettsäuresynthese reagierte auf Buttersäure sehr unterschiedlich, teils konnten sehr starke Hemmungen erzielt werden, teils zeigten sich nur geringgradige Einflüsse.

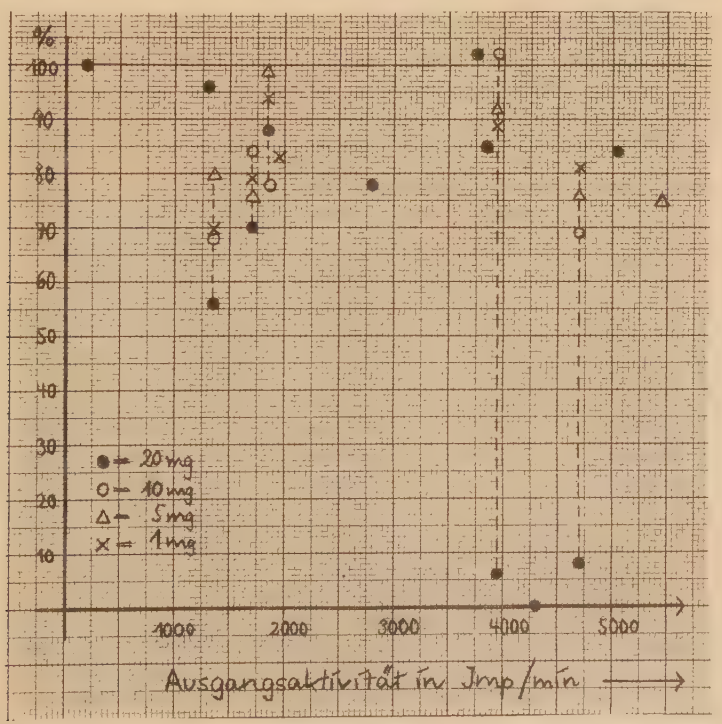


Abb. 3: Einfluß der Buttersäure auf die Höhe der Fettsäuresynthese.

Es lagen bei Zugabe von 2o mg Buttersäure die Ausbeuten an synthetisierten Fettsäuren bei vier Versuchen über 75%
" drei " " unter 1o%
der Ausgangsaktivität.
Mit 5 mg Buttersäure lagen bei zwei Versuchen die Werte bei 75% und einer ergab 92% (Abb.3).

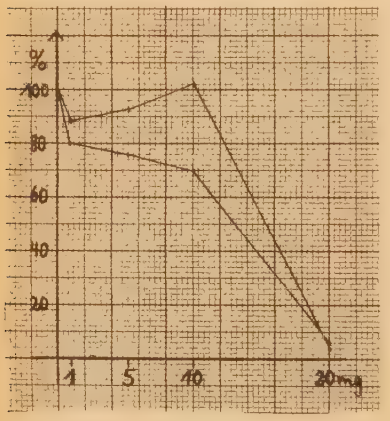


Abb. 4: Höhe der Fettsäuresynthese (%) bei steigenden Konzetr. Buttersäure (mg)

Erstaunlich ist, daß sich die Hemmwirkung durch Konzentraticnen von 1o - 1 mg Buttersäure kaum unterscheidet und relativ niedrig ist, während durch 2o mg die Hemmung zum Teil außerordentlich stark wird (Abb.4).

Bei Mangeltauben lagen die Mengen der synthetisierten Fettsäuren
bei Zugabe von 2o mg Buttersäure zwischen 55% und 1oo%,
" " " " 1 mg " " " " 7o% " 95%.
Auch hier unterscheiden sich die Hemmwirkungen durch die einzelnen Konzentrationen nur wenig, auch wurden durch geringere Konzentrationen Buttersäure im selben Versuchsansatz bessere Hemmwirkungen erzielt als durch höhere. Die Werte liegen noch innerhalb der Fehlergrenze, doch könnte es dafür sprechen, daß die Wirkung in diesem Bereich nicht von der Konzentration der beigefügten Buttersäure abhängt.
Die syntheseföndernde Wirkung von CO_2 wurde bei gleicher Gabe von zunehmenden Konzentrationen Buttersäure immer stärker herabgesetzt (Abb.5).

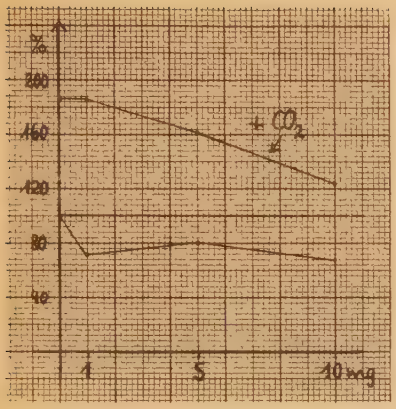


Abb. 5: Höhe der Fettsäuresynthese (%) bei steigenden Konzentr. Buttersäure (mg) ohne und mit gleichzeitiger CO_2-Begasung

Bei einem weiteren Versuch betrug die Ausbeute bei einem durch 5 mg Buttersäure gehemmten System 76,8%, mit zusätzlicher CO_2-Begasung 86,5%. Je stärker also die Hemmung durch Buttersäure, um so geringer ist der fördernde Einfluß des CO_2 auf die Fettsäuresynthese. In wieweit eine eventuelle Verstärkung der Hemmung durch Buttersäure durch zusätzliche CO_2-Begasung in Frage kommt, muß offen bleiben.

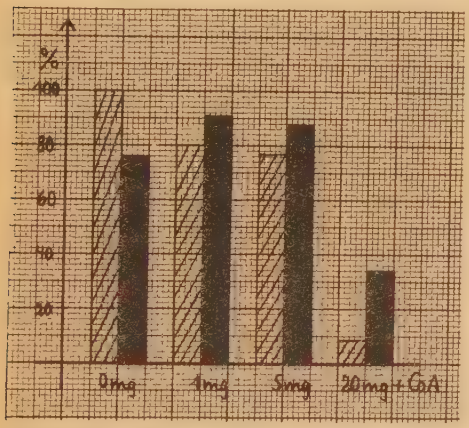


Abb. 6: Höhe der Fettsäuresynthese (%) bei verschiedenen Konzentr. Buttersäure ohne und mit gleichzeitiger Zufuhr von CoA (schwarze Säulen)

100γ CoA hemmen die Fettsäuresynthese durchschnittlich auf 75% der Ausgangsaktivität. Wurde nun einem durch Buttersäure gehemmten System 100γ CoA beigefügt, so wirkte es der hemmenden Wirkung der Buttersäure entgegen und zwar um so stärker, je ausgesprochener die Hemmung war (Abb.6).
Betrachten wir diesen Effekt von Seiten des CoA, so kann ge-

sagt werden, daß niedrige Konzentrationen von Buttersäure die Fettsäuresynthese in einem unter CoA-Überangebot stehenden Fermentsystem steigern, hohe Konzentrationen dagegen hemmen.

In mehreren Versuchen konnte die Cholesterinsynthese durch 2o mg Buttersäure auf weniger als lo% der Ausgangsaktivität gehemmt werden, in anderen Fällen konnten keine hemmenden Effekte erzielt werden.

Valeriansäure C_4H_9COOH

Mit Valeriansäure konnten wir keine extremen Wirkungen auf den Einbau aktiven Acetats in höhere Fettsäuren beobachten, doch ist eine deutliche, wenn auch unterschiedliche Hemmung vorhanden.

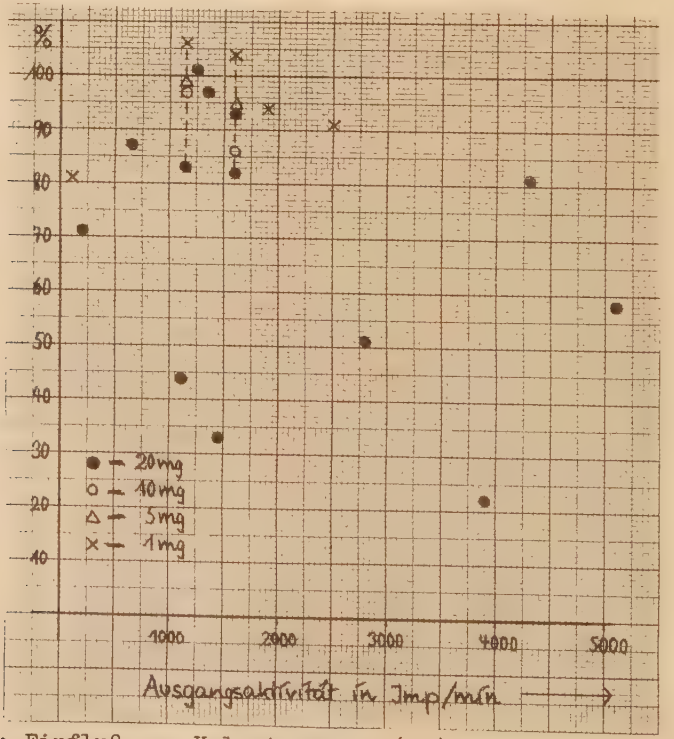


Abb. 7: Einfluß von Valeriansäure (mg) auf den Einbau von C^{14}-Na-Acetat in höhere Fettsäuren (%).

Bei Normaltauben ergaben die Mengen des in höhere Fettsäuren eingebauten Acetats bei vier Versuchen unter Einfluß von 2o mg Valeriansäure 22,3%, 5o,6%, 58% und 81,8% der jeweiligen Ausgangsaktivität (Abb.7).
Bei Mangeltauben lagen sechs Werte über 7o%, zwei Werte um 4o% der Ausgangsaktivität.
Ergebnisse mit niedrigen Konzentrationen lagen bei Mangeltauben alle über 85%, lediglich ein Wert mit 1 mg Valeriansäure ergab 8o,7%.

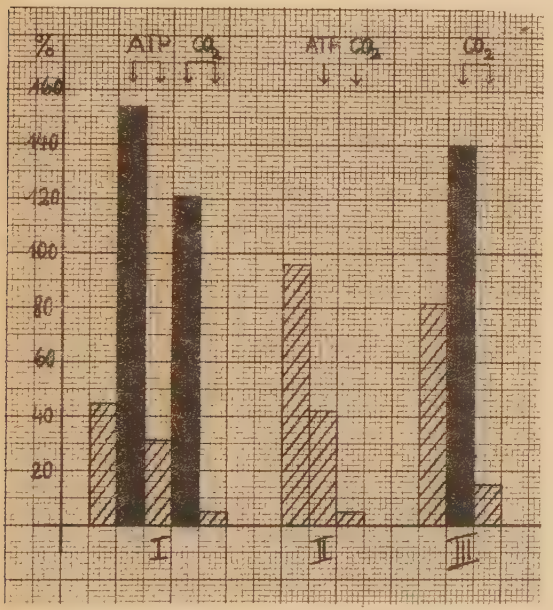


Abb. 8: Wirkung der Valeriansäure in Komb. mit CO_2 oder ATP auf den Acetat-Einbau. (Bei den schwarzen Säulen wurde keine Valeriansäure zugefügt)

Bei einem durch 2o mg Valeriansäure gehemmten Acetateinbau wurde die Hemmung durch gleichzeitige Zufuhr von CO_2 oder ATP deutlich verstärkt, obwohl ATP und CO_2 allein die Fettsäuresynthese stark fördern. (Abb.8, I: Ausgangsaktivität = 1o65, II: Ausgangsaktivität = 131o, III: Ausgangsaktivität = 162o) Durch ATP und CO_2 nahm also die Wirkung der Valeriansäure deutlich zu oder wurde überhaupt erst eine extreme Hemmung des Einbaus von aktivem Acetat in höhere Fettsäuren hervorgerufen. Der Einbau von radioaktivem Acetat in das Cholesterin wurde durch Valeriansäure im Durchschnitt prozentual noch etwas stärker gehemmt als der Einbau in Fettsäuren.

Capronsäure $C_5H_{11}COOH$

Durch Capronsäure konnte der Einbau von Acetat in höhere Fettsäuren sehr stark und konstant gehemmt werden (Abb.9). Lediglich bei 1o mg schwankten die Versuchsergebnisse stärker.

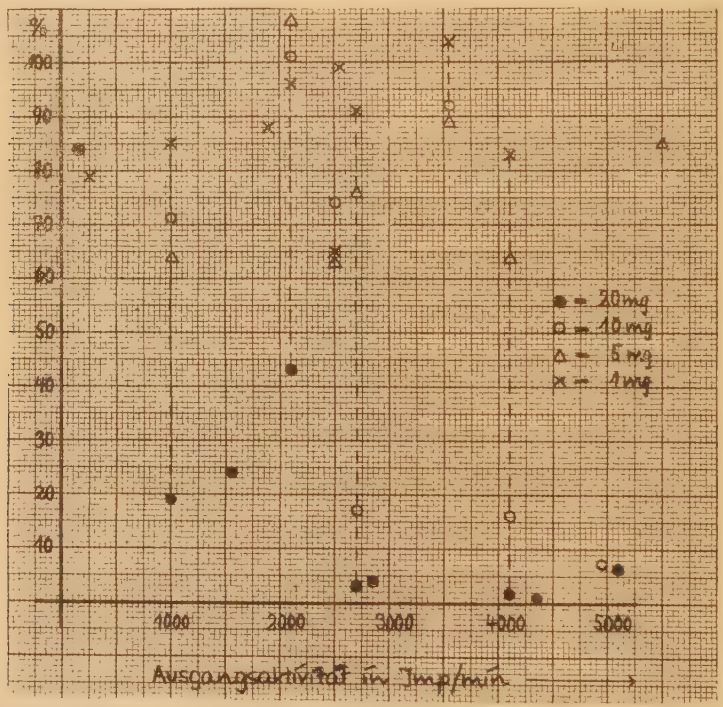


Abb. 9: Einfluß von Capronsäure (mg) auf den Einbau von C^{14}-Na-Acetat in höhere Fettsäuren (%).

Die Menge des eingebauten Acetats, bezogen auf die jeweilige Ausgangsaktivität, lag bei Zugabe von

2o mg	Capronsäure	zwischen	o,4%	und	6,3%
1o mg	"	"	"	"	6,8%	"	92,o%
5 mg	"	"	"	"	63,3%	"	89,o%
1 mg	"	"	"	"	65.5%	"	1o3,8%

Bei den Mangeltauben lagen bei 2o mg Capronsäure drei Werte unter 45%, ein Wert ergab 84%.

Bei einem Versuch konnte durch CO_2-Begasung keine fördernde Wirkung auf die Fettsäuresynhtese erzielt werden (93%). Bei gleichzeitiger Gabe von verschiedenen Konzentrationen Capron-

säure waren alle Mengen des eingebauten aktiven Acetats niedriger als bei alleiniger Hemmung durch Capronsäure (Abb.1o).

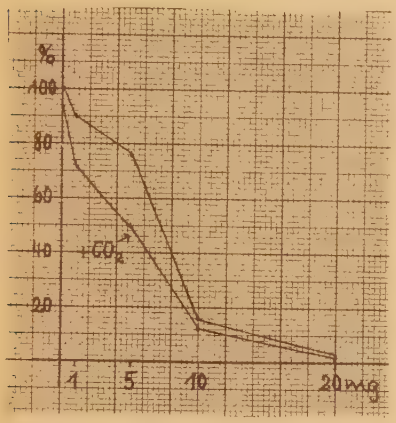


Abb. 1o: Einbau von C^{14}-Na-Acetat in höhere Fettsäuren (%) bei Zufuhr von zunehmenden Konzentrationen Capronsäure (mg) ohne und mit gleichzeitiger CO_2-Begasung

Bei höheren Capronsäure-Konzentrationen waren die Unterschiede geringer als bei niedrigen. Man kann, allerdings unter der Einschränkung der Fehlergrenze, sagen, daß CO_2 die Hemmung etwas verstärkt hat.

Durch Capronsäure war der Einbau von Acetat in das Cholesterin nicht ganz so ausgeprägt gehemmt wie der in Fettsäuren.

Heptylsäure $C_6H_{13}COOH$

Durch Heptylsäure kam eine starke Hemmwirkung auf den Einbau von aktivem Acetat in höhere Fettsäuren zustande, die selbst bei Mangeltauben ausgeprägt war (Abb.11).
So kam bei Normaltauben durch Gaben von 2o mg Heptylsäure der Einbau von Acetat in drei von vier Fällen fast völlig zum Erliegen. Im vierten Fall betrug er noch 46,3% der Ausgangsaktivität.

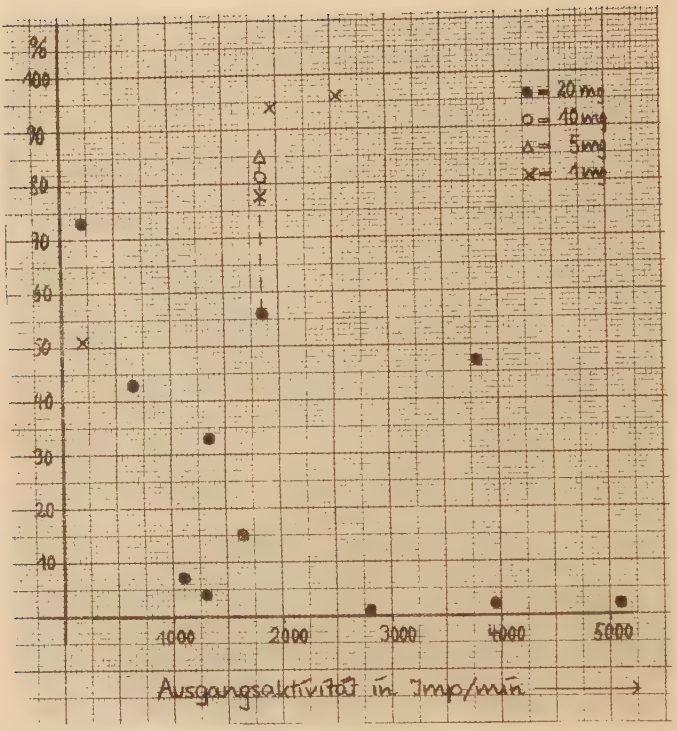


Abb. 11: Einfluß von Heptylsäure (mg) auf den Einbau von C^{14}-Na-Acetat in höhere Fettsäuren (%).

Bei Mangeltauben lagen drei Werte unter 15%, vier Werte zwischen 3o und 75%. Über geringere Konzentrationen läßt sich wegen der wenigen Versuchsergebnisse nichts aussagen.
Bei gleichzeitiger ATP-Zufuhr und CO_2-Begasung ergaben vier Versuche Mangeltauben (Abb.12, I: Ausgangsaktivität = 643 Imp/min, II: Ausgangsaktivität = 1o65 Imp/min, III: Ausgangsaktivität = 131o Imp/min, IV: Ausgangsaktivität = 162o Imp/min). Während CO_2 bzw. ATP eine den Ausgangsaktivitäten entsprechende starke Förderung der Fettsäuresynthese bewirken, wurde durch sie die hemmende Wirkung der Heptylsäure auf den Acetat-Einbau in zwei Fällen sehr atark verstärkt, in zwei weiteren Fällen (Abb.12, II, IV) zeigten sie keinen starken Einfluß auf einen durch Heptylsäure gehemmten Acetat-Einbau.

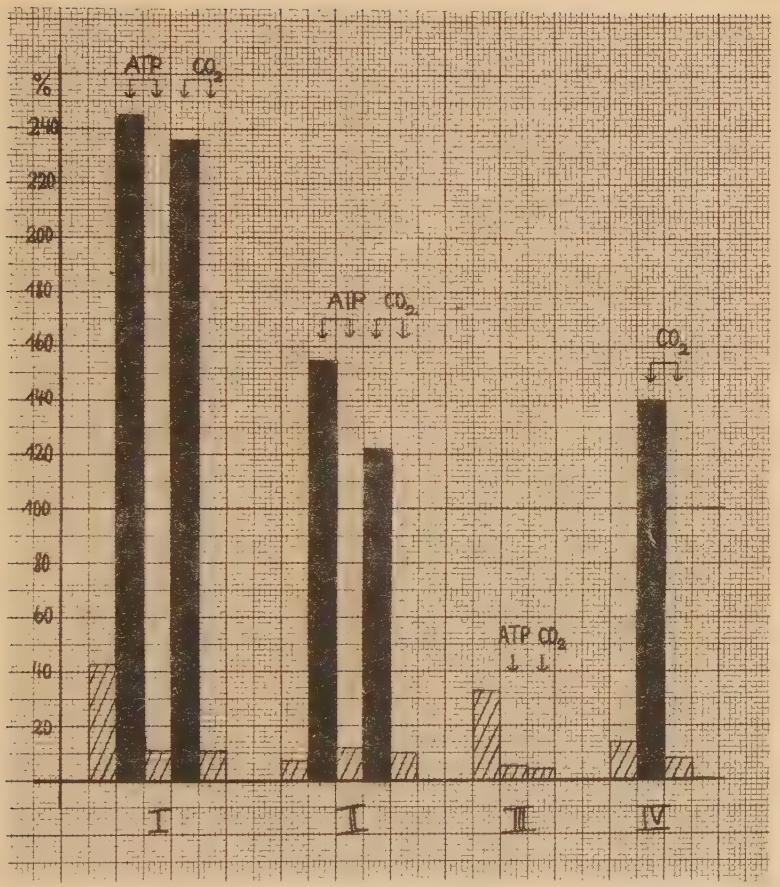


Abb. 12: Wirkung der Heptylsäure in Kombination mit CO_2 oder ATP auf den Acetat-Einbau(%). Bei den schwarzen Säulen wurde keine Heptylsäure zugefügt.

Sehr deutlich wird, daß die ausgeprägten, fördernden Eigenschaften des CO_2 und ATP auf den Acetat-Einbau durch Heptylsäure aufgehoben werden und sogar in zusätzliche Hemmung umschlagen.

Der Einbau von aktivem Acetat in das Cholesterin wurde durch Heptylsäure nahezu ebenso stark gehemmt wie der Einbau in höhere Fettsäuren.

Caprylsäure $C_7H_{15}COOH$

Unter den kurzkettigen Fettsäuren ist es die Caprylsäure, die bei unseren Versuchen einen außerordentlich großen Effekt in der Fettsäuresynthese-Hemmung hervorruft.
Das Ausmaß der Hemmung ist in den verschiedenen Versuchsansätzen äußerst konstant (Abb.13, 14).

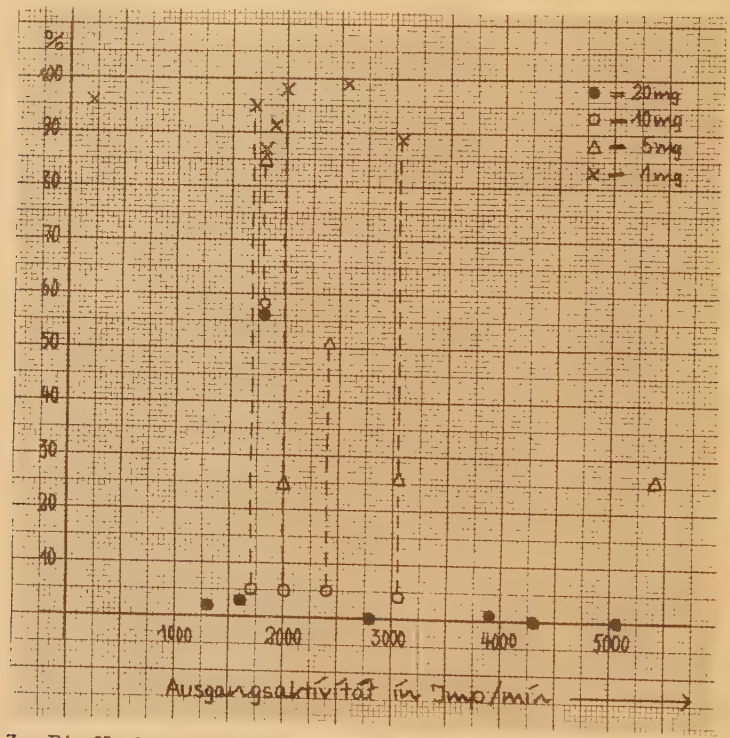


Abb. 13: Einfluß von Caprylsäure (mg) auf den Einbau von C^{14}-Na-Acetat in höhere Fettsäuren (%).

Die Menge des eingebauten aktiven Acetats, bezogen auf die Ausgangsaktivität (= 100%), lag bei Normaltauben nach Zugabe von:

20 mg	Caprylsäure	zwischen	0,0%	und	1,2%
10 mg	"	"	"	"	3,0%	" 4,4%
5 mg	"	"	"	"	25,0%	" 50,9%
1 mg	"	"	"	"	89,6%	" 99,5%

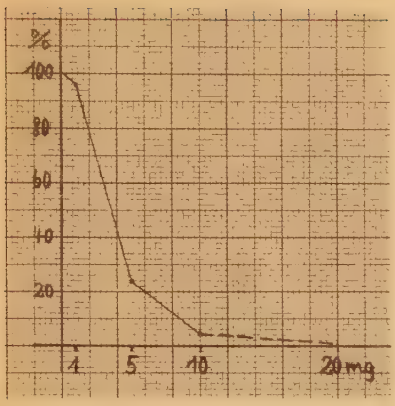


Abb. 14: Einbau von C^{14}-Na-Acetat in höhere Fettsäuren (%) bei zunehmenden Konzentrationen Caprylsäure (mg)

Die Mangeltauben entsprachen in den Ergebnissen den Normaltauben, mit Ausnahme von zwei Werten bei einer Konzentration von 2o mg Caprylsäure, die um 5o% der Ausgangsaktivität lagen. Bei einem durch steigende Konzentrationen von Caprylsäure gehemmten Acetat-Einbau nahm der durch gleichzeitige CO_2-Begasung zu erwartende syntheseföndernde Effekt rasch ab (Abb.15).

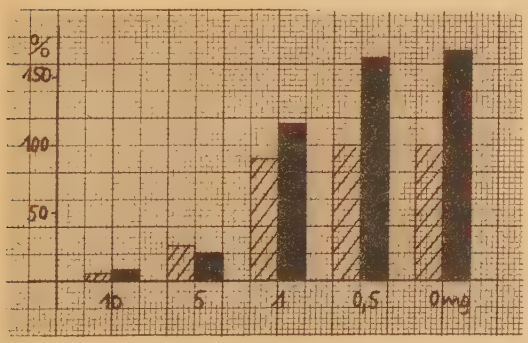


Abb. 15: Menge des eingebauten Acetats (%) bei versch. Konzentr. Caprylsäure (mg), und gleichzeitiger CO_2-Begasung (schwarze Säulen)

Bei 5 mg Caprylsäure kam keine Förderung durch CO_2 mehr zustande, es wurde sogar die hemmende Wirkung der Caprylsäure durch CO_2 verstärkt. Bei 1o mg Caprylsäure lagen die Werte der Caprylsäurehemmung mit und ohne CO_2-Begasung fast gleich niedrig. (3% ohne, 4,3% mit CO_2-Begasung.)

Bei einem anderen Versuch betrug der Einbau von Acetat unter dem Einfluß von 1o mg Caprylsäure 4,4%, bei gleichzeitiger CO_2-Begasung waren es nur noch 1,6%.
Bei einer Konzentration von 5 mg Caprylsäure je Versuchsansatz nahm in drei von vier Fällen der hemmende Effekt der Caprylsäure auf den Acetat-Einbau durch gleichzeitige CO_2-Begasung noch zu (Abb.16).

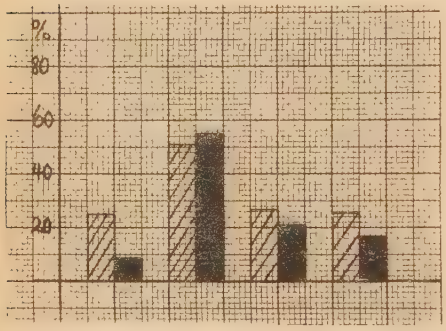


Abb. 16: Menge des eingebauten Acetats (%) bei Zugabe von 5 mg Caprylsäure und gleichzeitiger CO_2-Begasung (schwarze Säulen)

Der Einbau von aktivem Acetat in das Cholesterin lag bei Zufuhr von 2o mg Caprylsäure unterhalb 1o% der Ausgangsaktivität und war bei 1o mg Caprylsäure deutlich gehemmt, während niedrigere Konzentrationen keine verwertbaren Ergebnisse brachten.

Vergleich der kurzkettigen Fettsäuren in ihrer Wirkung auf den Einbau von Acetat in höhere Fettsäuren

In der Abhandlung der einzelnen Fettsäuren zeigte sich deutlich, daß mit zunehmender Kettenlänge der Säuren die Hemmung auf den Acetat-Einbau ausgeprägter wurde. Die Zunahme der Hemmwirkung hat jedoch einen angedeutet wellenförmigen Charakter, in dem Sinne, daß die vorherige geradzahlige Fettsäure stärker hemmt als die folgende ungradzahlige. Auch waren bei den einzelnen Säuren minimale bis ausgeprägte Schwankungsbreiten vorhanden, die sich nicht allein mit Fehlergrenzen oder Fehlerquellen erklären lassen, sondern mit dem Enzymsystem selbst in Zusammenhang stehen müssen. Da bei jedem neuen Versuch ein anderes Enzymsystem verwendet wird, kann man die Ergebnisse durch die einzelnen Säuren nicht genau gegen einander abwägen. Durch Einsetzen der selben Konzentration verschiedener kurzkettiger Fettsäuren in die einzelnen Ansätze einer Versuchsreihe ließ sich nun die Wirkung dieser Säuren auf den Acetat-Einbau im selben Fermentsystem feststellen und vergleichen.

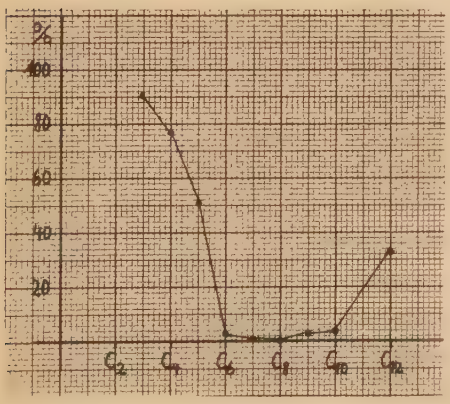


Abb. 17: Acetat-Einbau (%) bei Zugabe von 2o mg kurzkettiger Fettsäuren (Anzahl der C-Atome)

Wie aus Tab. 1 zu ersehen ist, entsprechen - bei einem Zusatz von 2o mg einer kurzkettigen Fettsäure pro Ansatz - fünf von sechs Versuchen sinngemäß dem in Abb. 17 wiedergegebenen Kur-

venverlauf. Die Ausbeute an eingebautem Acetat nahm durch Einwirkung kurzkettiger Fettsäuren, der Kettenlänge entsprechend, von Propionsäure (C_3) bis Capronsäure (C_6) rasch ab, war von C_6 bis C_{10}(C_{11}) fast zum Erliegen gebracht und nahm bei C_{12} wieder zu.

Ein weiteres Ansteigen der Kurve durch zunehmende Kettenlänge der Fettsäuren entspräche den noch unveröffentlichten Arbeiten von v. Brand.

Durch Fettsäuren mit Kettenlängen von 6 - 10 (11) C-Atomen war also der Einbau von Acetat in höhere Fettsäuren minimal, während er sowohl mit zunehmender als auch abnehmender Kettenlänge rasch anstieg. Daß aber nicht immer eine kontinuierliche Ab- bzw. Zunahme erfolgen muß, zeigt Abb. 18.

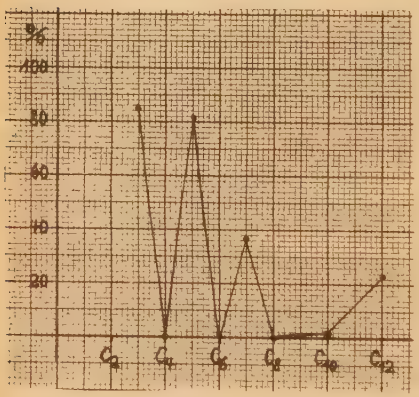


Abb. 18: Acetat-Einbau (%) bei Zugabe von 20 mg kurzkettiger Fettsäuren (Anzahl der C-Atome)

Dieses System sprach besonders gut auf alle geradzahligen Fettsäuren von 4 - 10 C-Atomen an, während die ungradzahligen mit ihrer zunehmenden Hemmwirkung deutlich nachhinkten, um erst bei Pellargonsäure (C_9) das Maximum zu erreichen. Die Buttersäure hatte hier, im Vergleich zu den anderen Versuchen, eine ausgeprägte Hemmwirkung, dagegen zeigten Valerian- und Heptylsäure einen deutlich geringeren Effekt.

In den früheren Versuchen haben wir gesehen, daß Tauben mit einer Ausgangsaktivität von weniger als 2000 Imp/min, sogenann-

te Mangeltauben, sehr unterschiedlich auf die Wirkung kurzkettiger Fettsäuren ansprechen.

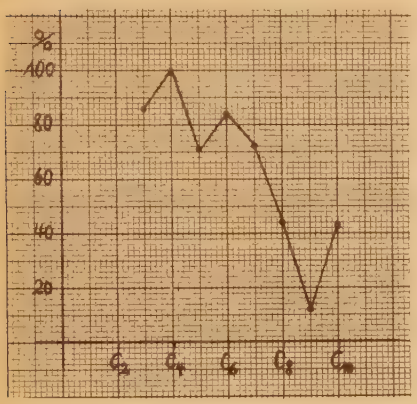


Abb. 19: Acetat-Einbau (%) bei Zugabe von 2o mg kurzkettiger Fettsäuren (Anzahl der C-Atome), bei einer Mangeltaube

Abb. 19 zeigt das System einer ausgesprochenen Mangeltaube mit einer Ausgangsaktivität von nur 163 Imp/min. Auch hier kommt es zu einer zunehmenden Hemmwirkung auf den Acetat-Einbau mit steigender Kettenlänge der Fettsäuren, doch wesentlich später als bei Normaltauben. So trat hier erst eine deutliche Hemmwirkung bei C_8 ein, während bei einer Ausgangsaktivität von 1275 Imp/min (Tab. 1) der Effekt bereits bei C_6 erreicht wurde. Bei Normaltauben tritt die ausgeprägte Hemmwirkung schon bei C_5 (C_4) auf.

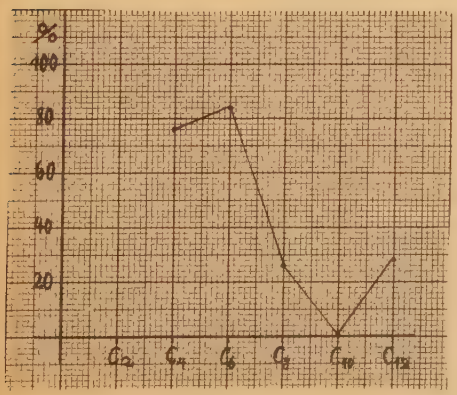


Abb. 2o: Acetat-Einbau (%) bei Zugabe von 5 mg kurzkettiger Fettsäuren (Anzahl der C-Atome)

War bei einer Konzentration von 2o mg das Maximum der Hemmwirkung durch Fettsäuren mit 8 - 9 C-Atomen erreicht, so verschob es sich bei geringeren Konzentrationen weiter zu den längerkettigen Fettsäuren.
Wie Abb. 2o zeigt, lag es bei einer Konzentration von 5 mg je Versuchsansatz bei Fettsäuren mit 8 - 12 C-Atomen und bei einer Konzentration von 1 mg je Ansatz bei Fettsäuren mit 1o - 13 C-Atomen (Abb. 21).

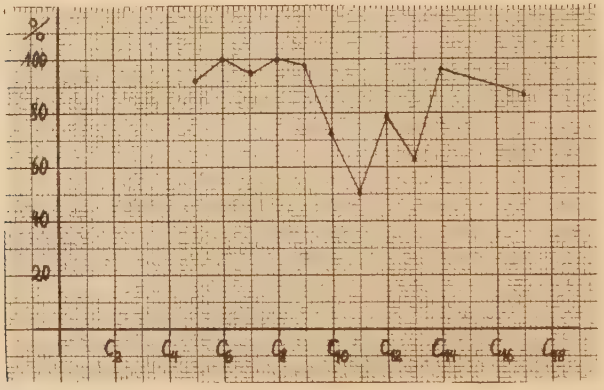


Abb. 21: Acetat-Einbau (%) bei Zugabe von 1 mg kurzkettiger Fettsäuren (Anzahl der C-Atome)

Mit niedrigen Konzentrationen war also eine bessere Hemmwirkung durch die längeren kurzkettigen Fettsäuren zu erzielen, mit hohen Konzentrationen dagegen mit den kürzeren kurzkettigen Fettsäuren. Dieser Effekt wird durch Abb. 22 veranschaulicht.

Bei Zufuhr von steigenden Konzentrationen Capron- bzw. Laurinsäure im selben Fermentsystem wurden bei 1 mg und 3 mg durch Laurinsäure (C_{12}) bessere Hemmwirkungen auf den Acetat-Einbau erzielt, bei 1o mg, 3o mg und 1oo mg jedoch durch Capronsäure (C_6). Bei der hohen Konzentration von 1oo mg je Ansatz lagen beide Werte etwa gleich niedrig.

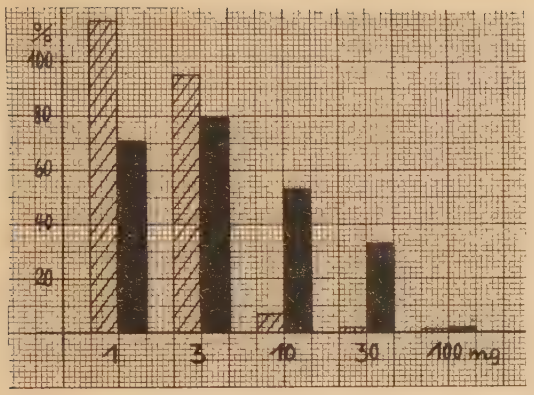


Abb. 22: Acetat-Einbau (%) bei steigenden Konz. (mg) Capron- und Laurinsäure (schwarze Säulen)

	20mg						5mg	1mg		
Ausg.Akt Imp/min	5o6o	428o	394o	2755	1275	163	547o	2612	2516	2o6
C_3	83,8	85	87	91,5	119	86				
C_4	84	o,2	85,3	77	97,2	99	76	82,5		
C_5	58	81,8	22,3	5o,6	1o2	71		94	91,5	8o,7
C_6	6,3	o,4		2,5	23,6	84	84	87,7	99,2	78,3
C_7	1,3	46,3	2,1	o,9	3,2	72,5		93,2	95,2	5o,5
C_8	o,6	o,4	1,2		1,9	43,5	17	91,2	99,5	95,8
C_9	o,3	o,6		2,5	2,o	12,3		99,3	98,1	84,1
C_{1o}	1,3	1,4		2,9	12,2	42,3	1	91,5	72,7	56,4
C_{11}					52,2			63,2	51,2	27,8
C_{12}		22,4		31,8	55,1		28	73,3	79	75
C_{13}								71	62,8	127
C_{14}								86,5	96	144

Tab. 1: Zusammenstellung der einzelnen Versuchsreihen (senkrechte Spalten). Die Zahlen geben den Acetat-Einbau in % der zugehörigen Ausg.Akt. an; die waagrechten Zeilen beziehen sich auf die eingesetzte kurzkettige Fettsäure (in ihrer C-Zahl), von der dem System 2omg, 5mg oder 1mg zugefügt wurde.

Die Wirkung der kurzkettigen Fettsäuren unter einem Überangebot an ATP, CO_2 und Coenzym A

In der Abhandlung der einzelnen Fettsäuren haben wir gesehen, daß der Einbau von Acetat in höhere Fettsäuren in einem Fermentsystem, das unter dem Einfluß kurzkettiger Fettsäuren stand, nach einer Zufuhr von 3 mg ATP oder unter CO_2-Begasung, teils gefördert und teils gehemmt wurde, mitunter zeigte sich keine Wirkung.
Wie bereits erwähnt, wird in einem normalen Enzymsystem der Acetat-Einbau durch CO_2 oder ATP auf über 12o% gefördert. Wie bei Buttersäure und bei Caprylsäure dargestellt wurde, nahm der synthesefördernde Effekt des CO_2 bei zunehmenden Konzentrationen der zugefügten Fettsäuren rasch ab und verstärkte sogar bei hohen Konzentrationen Caprylsäure dessen hemmende Wirkung. Es scheint nun aber nicht von den Konzentrationen der zugefügten Fettsäuren abzuhängen, ob CO_2 den Acetat-Einbau fördert oder zusätzlich hemmt, sondern von dem Ausmaß der durch die Fettsäuren hervorgerufenen Hemmwirkungen.

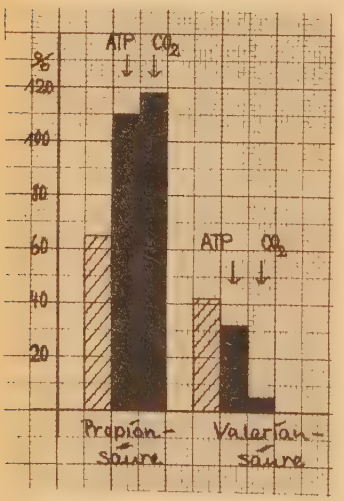


Abb. 23: Acetat-Einbau (%) unter dem Einfluß von 2o mg Propion- und Valeriansäure bei gleichzeitiger CO_2 oder ATP-Zufuhr (eine Versuchsreihe)

Wie die Abb. 23 und 24 zeigen, kann aber nicht das Ausmaß der Hemmwirkung allein entscheidend sein, sondern es muß ein mit

der betreffenden Säure verbundener Faktor eine Rolle spielen. Bei Abb. 23 lagen die Hemmungen des Acetat-Einbaus im gleichen Fermentsystem durch C_3 und C_5 im selben Bereich, doch wurde die Hemmwirkung bei C_3 durch CO_2 und ATP aufgehoben, während sie bei C_5 verstärkt wurde.

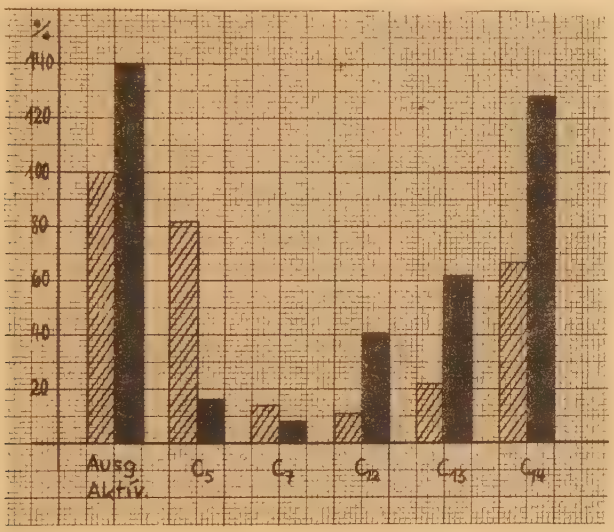


Abb. 24: Acetat-Einbau (%) unter dem Einfluß von Fettsäuren (Zahl der C-Atome) und gleichzeitiger CO_2-Begasung (schwarze Säulen). Eine Versuchsreihe

In Abb. 24 ist besonders auffallend, daß bei C_5 dessen Hemmwirkung durch CO_2 außerordentlich verstärkt wird, während CO_2 bei den anderen, stärker hemmenden Säuren den Acetat-Einbau fördert. Durch C_7 und C_{12} lag der Acetat-Einbau etwa gleichermaßen niedrig, doch wurde er bei C_7 durch zusätzliche CO_2-Begasung stärker gehemmt, bei C_{12} dagegen gefördert.

Bei den unter dem Einfluß von C_5 und C_7 stehenden Fermentsystemen wurde, im Vergleich zu den anderen Säuren, durch CO_2 stets eine starke zusätzliche Hemmwirkung auf den Acetat-Einbau erzielt.
Für fast alle Säuren und alle Konzentrationen gültig, kann ge-

sagt werden, daß in einem unter ATP- oder CO_2-Überschuß stehenden Sup durch die kurzkettigen Fettsäuren stärkere Hemmungen auf den Acetat-Einbau hervorgerufen werden, als im normalen Fermentsystem.

Über die Wirkung des CoA in der Kombination mit kurzkettigen Fettsäuren muß auf die Buttersäure verwiesen werden.
Ein Versuch mit Capronsäure entsprach diesem Ergebnis, während bei je einem Versuch mit Heptyl- und Caprylsäure das Enzymsystem garnicht auf CoA ansprach.

Der zeitliche Ablauf der Synthesehemmung

Im ungehemmten Fermentsystem nimmt die Ausbeute an synhtetisierten Fettsäuren während der Inkubation in den ersten 2o min sehr rasch zu und steigt nach 4o bis 6o min nur noch langsam an, um nach etwa drei Stunden das Maximum zu erreichen. Nach den ersten drei Stunden erfolgt keine nennenswerte Zunahme des in höhere Fettsäuren eingebauten Acetats.

Abb. 25: Zeit-Umsatz-Kurve. Menge des eingebauten Acetats (Imp/min) im normalen und unter Caprylsäure-Einfluß stehenden Fermentsystem.

Bei dem durch kurzkettige Fettsäuren gehemmten Acetat-Einbau stellt sich das Maximum des eingebauten Acetats jedoch wesentlich rascher ein, nach den vorliegenden Ergebnissen erfolgt es unterhalb der ersten lo bis 2o min. Während der übrigen Inkubationsdauer bleibt die Ausbeute mit dauernden leichten Gleichgewichtsschwankungen konstant oder nimmt sogar etwas ab (Abb.25, Tab. 2).

So wie bei Mangeltauben der Anstieg der Menge des eingebauten Acetats in den ersten Minuten einen flacheren Verlauf nimmt, erfolgt auch die Einstellung des Maximums bei dem durch Valeriansäure gehemmten Acetats nach einem vorliegenden Wert erst nach etwa 8o min (Tab. 2).

Zeit in min.	1o'	2o'	4o'	8o'	18o'	24o'
Normaler Sup	-	398	578	859	148o	-
" " + C_5	-	328	726	915	489	-
Normaler Sup	-	1625	2265	238o	3o4o	-
" " + C_8	-	1o4o	1o25	1o2o	832	-
Normaler Sup	644	722	124o	1756	1613	1675
" " + C_8	78	26	68	29	47	27
Normaler Sup	-	975	1461	198o	2242	-
" " + C_{11}	-	277	11o	288	3o5	-

Tab. 2: Menge des eingebauten Acetats (Imp/min) im Laufe der Inkubation (min) im normalen und durch kurzkettige Fettsäuren gehemmten Fermentsystem.

Fütterungsversuche

Bei den in-vitro-Versuchen hatte man die Möglichkeit, Effekte durch kurzkettige Fettsäuren auf den Acetat-Einbau mit einem Ausgangswert vergleichen zu können.
Dagegen hat man bei den in-vivo-Versuchen keine direkten Vergleichsmöglichkeiten der Ausbeuten an eingebautem Acetat mit irgendwelchen Normalwerten. Man kann nur ungefähr den Durchschnitt der Ausgangsaktivität der in-vitro-Versuche als Maßstab für die Fütterungsversuche nehmen.

So lagen von 36 Versuchsansätzen der in-vitro-Versuche 19 Ausgangsaktivitäten über 2ooo Imp/min (Normaltauben) und 17 unter 2ooo Imp/min (Mangeltauben). Es lagen aber nur vier Werte unter 1ooo Imp/min, das sind 11%. In dem Ausmaß, in welchem sich die Ausgangsaktivität der mit kurzkettigen Fettsäuren gefütterten Tauben zu dem hier aufgezeichneten Verhältnis verschieben, kann man von einer Wirkung durch Fütterung kurzkettiger Fettsäuren auf das Fermentsystem sprechen.

Fütterungsversuche mit Buttersäure

Das Leberfermentsystem der mit Buttersäure gefütterten Tauben war stark beeinträchtigt in der Synthese höherer Fettsäuren.

Art und Menge der Fütterung	Ausg. Akt. Imp/min=1oo%	nach Zugabe je Ansatz von	
		3 mg ATP	CO_2
B* je 3o mg	31o	318 %	277 %
B je 3o mg	115o	126,5 %	122 %
B je 3oomg	139	2o6 %	217 %

Tab. 3: Einfluß der Buttersäure-Fütterung auf die Fettsäuresynthese.

Wie Tabelle 3 zeigt, entsprachen die Ausgangsaktivitäten mit 31o und 115o Imp/min, bei der Fütterung mit 3 x 3o mg, denen der ausgeprägten Mangeltauben; bei der Fütterung mit 3 x 3oomg war die Ausbeute an synthetisierten Fettsäuren praktisch zum Erliegen gebracht.
Diese Ergebnisse müssen auf die Fütterung der Buttersäure zurückgeführt werden, da ein Zusammentreffen von so extremen Mangeltauben bei drei hintereinanderliegenden Versuchen zu unwahrscheinlich ist. Während die Tauben 3omg Buttersäure pro Tag gut vertrugen und in ihrem Allgemeinbefinden nicht beeinträchtigt waren, zeigte sich bei den Tauben mit 3oomg pro Tag eine starke Entzündung von Speiseröhre und Magen, auch waren diese Tiere nicht mehr so lebhaft wie gewöhnlich. Weitere Versuche mit so hohen Konzentrationen wurden deshalb unterlassen.

Wie Tabelle 3 weiter zeigt, wurde bei zwei Versuchen die Synthese durch ATP und CO_2 stark gefördert, auf 2o6 - 318% der Ausgangsaktivitäten. Bei dem dritten Versuch, in dem die Hemmung nicht so ausgeprägt war, lag auch die ATP- und CO_2-Wirkung im normalen Bereich.

* siehe Seite 41

Fütterungsversuche mit Capronsäure

Bei zwei Fütterungsversuchen ließen sich keine markanten Ergebnisse erzielen. Gefüttert wurde nach Schema A, 3 x 3o mg. Die Ausgangsaktivitäten ergaben: I.) 1o24 Imp/min und
II.) 218o Imp/min

Der erste Wert entspricht einer ausgesprochenen Mangeltaube, der zweite liegt an der unteren Grenze der Normaltauben. Sie liegen also deutlich unter dem Durchschnitt der Ausgangsaktivität der in-vitro-Versuche, doch kann dies der Zufall ergeben haben.
Von einer eventuellen hemmenden Wirkung der Fütterung auf die Fettsäuresynthese kann man deshalb nur mit Vorbehalt sprechen ATP und CO_2 zeigten keinen auffallenden Einfluß auf das Fermentsystem. Die Ergebnisse liegen im Bereich der Norm.

Ein unerwartetes Ergebnis erzielten wir durch Gaben von geringen Mengen eines Sup einer mit Capronsäure gefütterten Taube zu einem normalen Reaktionsgemisch im Warburgkölbchen; das heißt, statt Capronsäure selbst setzten wir den Sup von mit Capronsäure gefütterten Tauben ein. (Verwendet wurde der Sup von Fütterungsversuch I).

Die Ausgangsaktivität des Normal-Sup betrug 42oo Imp/min und wurde

nach Zugabe	von	o,1	ml	Fütterungs-Sup	auf	1oo,4%	gesteigert			
"	"	"	o,2	ml	"	"	"	"	113,5%	"	"
"	"	"	o,3	ml	"	"	"	"	129,4%	"	"
"	"	"	o,4	ml	"	"	"	"	147 %	"	"

Der Einbau von Acetat wurde also durch den Fütterungs-Sup außerordentlich stark angeregt, obwohl schon eine sehr hohe Ausgangsaktivität vorlag.

Fütterungsversuche mit Caprylsäure

Durch Fütterung von Caprylsäure kam es bei den Tauben nicht zu dem Ausmaß starker Hemmung der Fettsäuresynthese, wie es die in-vitro-Versuche erwarten ließen.

Art und Menge der Fütterung	Ausg.Akt. Imp/min=100%	nach Zugabe je Ansatz von	
		3 mg ATP	CO_2
A je 30 mg	5370	110 %	121 %
B je 30 mg	1617	154,5%	213,5%
B je 300mg	1500	162,7%	195 %

Tab. 4: Einfluß der Caprylsäure-Fütterung auf die Fettsäuresynthese.

Zwei Versuche ergaben Ausgangsaktivitäten, die den Mangeltauben entsprechen; bei einem Versuch trat gar kein Effekt auf (Tab. 4). Mit diesen Ergebnissen läßt sich nichts sicheres aussagen, obwohl bei den nach Methode B gefütterten Tauben eine Hemmwirkung auf den Acetat-Einbau anzunehmen ist.

Fütterungsversuche mit Undecylsäure

Durch die Fütterung von 3 x 100mg C_{11} (Methode A) war die Fettsäuresynthese sehr stark eingeschränkt. Die erreichte Ausgangsaktivität betrug nur noch 715 Imp/min.
Um den Einfluß von Magen und Darm auf die Resorption auszuschließen, wurde in einem Versuch die Undecylsäure nicht gefüttert, sondern nach Methode A 3 x 100mg intramuskulär gespritzt. Die Leberfermente der geschlachteten Tiere vermochten kaum mehr Acetat in höhere Fettsäuren einzubauen, die Ausgangsaktivität ergab nur 133 Imp/min.

Vergleich der Fütterungsversuche

Zusammenfassend läßt sich über die Fütterungsversuche sagen, daß mit Capron- und Caprylsäure fragliche, doch wahrscheinliche Hemmungen auf die Fettsäuresynthese erzielt wurden, dagegen waren die Hemmwirkungen durch Fütterung von Butter- und Undecylsäure sehr ausgeprägt.

Wurde die Gesamtdosis der gefütterten Fettsäuren auf drei Tage verteilt, so waren bessere Ergebnisse zu erreichen, als bei Verabreichung der ganzen Menge innerhalb eines Tages (24 Std. Wurde die Säure gespritzt, so nahm die Hemmwirkung deutlich zu.

Die gehemmten Systeme unterschieden sich in ihrer Ansprechbarkeit auf ATP und CO_2 nicht von gewöhnlichen Mangeltauben.

Ein durch Capronsäure-Fütterung gehemmtes Fermentsystem vermochte die Fettsäuresynthese eines normalen Sup enorm zu steigern.

Zusammenfassung

Mit Hilfe eines fettsäuresynthetisierenden Fermentextraktes, aus Taubenlebern präpariert, konnte gezeigt werden, daß:

1.) der Acetat-Einbau in höhere Fettsäuren durch kurzkettige Fettsäuren gehemmt wird,
2.) diese Hemmung bei zunehmender Konzentration stärker wird,
3.) das Maximum der Hemmwirkung bei Säuren mit 6 - 12 C-Atomen liegt und sowohl bei zunehmender wie abnehmender Kettenlänge abklingt,
4.) bei hohen Konzentrationen die kürzeren Säuren und bei niedrigen Konzentrationen die längeren Säuren besser hemmen,
5.) unter dem Einfluß von CO_2 und ATP die Hemmwirkung relativ bis absolut zunimmt,
6.) unter dem Einfluß von CoA die Hemmwirkung schwächer wird,
7.) die Fütterung von kurzkettigen Fettsäuren den Acetat-Einbau in höhere Fettsäuren hemmt,
8.) sich die Wirkungen auf den Acetat-Einbau in Fettsäuren und in des Cholesterin ungefähr entsprechen.

Diskussion

Mit Hilfe eines fettsäuresynthetisierenden Fermentsystems, aus Taubenleber präpariert, wurde untersucht, welchen Einfluß kurzkettige Fettsäuren auf den Einbau von C^{14}-Na-Acetat in höhere Fettsäuren haben.

Es wurde gezeigt, daß sich alle kurzkettigen Fettsäuren hemmend auf den Acetat-Einbau auswirken, nur war die Wirkung der einzelnen Säuren unterschiedlich stark ausgeprägt.

Infolge ihres gleichsinnigen Verhaltens und ihrer chemischen Verwandtschaft ist anzunehmen, daß alle kurzkettigen Fettsäuren auf ähnliche Weise ihre Wirkung entfalten.
Sollte die Ursache der Hemmwirkung spezifischer Natur sein so dürften die Kurzkettigen Fettsäuren nicht einfach als beliebige Fettsäuren den Stoffwechselprozessen unterworfen werden, sondern sie müßten an bestimmten Prozessen spezifisch eingreifen.

Daß die einzelnen Fettsäuren im Organismus nicht nur als aneinandergelagerte C_2-Fragmente verwertet werden, sondern daß bestimmte physiologische Eigenschaften mit ihnen verbunden sind, wurde eingangs erwähnt.

So ist anzunehmen, daß bei unseren Versuchen die kurzkettigen Fettsäuren nicht nur als eine Fraktion des Fettsäurestoffwechsels im Lynen-Zyclus abgebaut werden und dadurch in Konkurrenz treten zu der Verwertung des aktiven Acetats bei der Fettsäuresynthese, sondern daß mit ihnen eine bestimmte physiologische Komponente verbunden ist, was auch daraus hervorgeht, daß die einzelnen kurzkettigen Fettsäuren einen verschieden starken Effekt auf den Acetat-Einbau bewirken.

Andererseits ist bekannt, daß die mittleren und kurzen Fettsäuren besonders schnell abgebaut werden und ihr Kohlenstoff als CO_2 in der Ausatmungsluft erscheint (3).

Es gilt nun zu klären, ob die Hemmwirkung der kurzkettigen Fettsäuren durch sie selbst oder durch ihre Abbauprodukte bedingt wird.

Inwieweit diese Säuren, bzw. ihre Teilstücke, selbst in höhere Fettsäuren eingebaut werden, entzieht sich unserer Beobachtung, da wir die Gesamtmenge der synthetisierten Fettsäuren nicht gemessen haben.
Sollten sie in höhere Fettsäuren eingebaut werden, so müßten sie, wie frühere Ergebnisse zeigten, erst zu C_2-Fragmenten abgebaut werden.

Da aber in unserem System überschüssiges Acetat in Form des C^{14}-Na-Acetats enthalten ist, dürfte das Gleichgewicht bei einer eventuellen Verwertung der kurzkettigen Fettsäuren im Lynen-Zyclus kaum auf Seiten des Abbaus liegen.

Wenn man den Abbau der Fettsäuren und damit auch der zugefügten kurzkettigen Fettsäuren unterbinden könnte, müßte die synthesehemmende Wirkung ausgeprägter werden, wenn die Hemmwirkung an das Vorhandensein der kurzkettigen Fettsäuren selbst gebunden ist.

Wir haben gesehen, daß CO_2 die Fettsäuresynthese fördert. Es wäre denkbar, daß dieser Effekt dadurch hervorgerufen wird, daß die Fettsäuresynthese über die Stufe des Malonyl-CoA stimuliert wird oder daß alle Decarboxylierungsvorgänge im Zitronensäure-Zyclus gehindert werden und folglich das Acetat weniger oxydiert, als vielmehr zur Synthese, verwendet wird (19). Nach dem gleichen Prinzip würde des CO_2 den Abbau der kurzkettigen Fettsäuren hindern. Die kurzkettigen Fettsäuren blieben also in ihrer Form erhalten und könnten ihren Einfluß auf die Fettsäuresynthese verstärkt ausüben.

Wie die Versuche ergeben haben, nimmt tatsächlich die Hemmwirkung der kurzkettigen Fettsäuren bei CO_2-Begasung oft außerordentlich stark zu, was dafür spricht, daß die kurzkettigen Fettsäuren dem Fettsäurestoffwechsel unterworfen sind, ihre Wirkung aber an die Erhaltung ihrer Form gebunden ist.

Wenn man den Fettsäureabbau insgesamt, zuungunsten der Synthese, anregen kann, müßten auch die kurzkettigen Fettsäuren in ihrer Wirkung beeinträchtigt werden, da sie ebenfalls dem Abbau unterworfen sind.

Wir haben gesehen, daß CoA die Fettsäuresynthese hemmt. Das läßt sich dadurch erklären, daß ein Überangebot an freien Mengen CoA zugunsten des Fettsäureabbaus wirkt (2o). Die kurzkettigen Fettsäuren würden ebenfalls vorwiegend abgebaut werden und an ihrer Hemmwirkung einbüßen.

Wie die Versuche ergaben, wirkt CoA tatsächlich der Hemmwirkung entgegen, was nicht nur durch einen Abbau der kurzkettigen Fettsäuren allein bedingt sein dürfte, sondern auch dadurch, daß das CoA mit durch die kurzkettigen Fettsäuren gebunden wird und folglich seine Hemmwirkung auf die Fettsäuresynthese wegfällt.

Da die kurzkettigen Fettsäuren erst abgebaut werden können, wenn sie mit Hilfe des CoA und des ATP aktiviert werden, wäre anzunehmen, daß bei einer ATP-Zufuhr ihr Abbau gefördert wird und damit die Hemmwirkung schwächer wird. Das Gegenteil ist aber der Fall.
Bei ATP-Zufuhr wurde in unseren Versuchen die Hemmwirkung der kurzkettigen Fettsäuren zum Teil sehr stark gefördert. Würden die C_2-Fragmente der zugefügten kurzkettigen Fettsäuren bei der Synthese der höheren Fettsäuren nur in Konkurrenz treten zum aktiven Acetat, so dürfte sich der prozentuale Anteil des aktiven Acetats bei einer durch ATP stimulierten Fettsäuresynthese nicht verschieben, da sowohl das Acetat als auch die kurzkettigen Fettsäuren gleichermaßen durch das ATP aktiviert werden.
Daß bei Anwesenheit kurzkettiger Fettsäuren der Acetat-Einbau durch ATP-Zufuhr zusätzlich gehemmt wird, spricht dafür, daß die kurzkettigen Fettsäuren erst in eine aktivierte Form gebracht werden müssen, um ihre Wirkung entfalten zu können. Diese Aktivierung muß jedoch durch eine andere Verbindung als das CoA erfolgen, da, wie wir gesehen haben, CoA die Hemmwirkung negativ beeinflußt.

Das dürfte auch eine Ursache für die oft schlechte Hemmwirkung der kurzkettigen Fettsäuren bei Mangeltauben sein, da bei diesen nur wenig ATP vorhanden ist, was daraus hervorgeht, daß bei Mangeltauben die Fettsäuresynthese durch ATP sehr stark angeregt werden kann.

Nach dem bisher Besprochenen werden die kurzkettigen Fettsäuren teils dem Fettsäurestoffwechsel unterzogen, teils üben sie in einer aktivierten Form eine Hemmung auf die Fettsäuresynthese aus.
Es wäre denkbar, daß die kurzkettigen Fettsäuren in Konkurrenz zu einem oder mehreren Fermenten des Acetats treten und so etwa eine konkurrierende Fermenthemmung hervorgerufen wird. Es wurde angenommen, daß die Ursache der Effekte eine Konkurrenz um die Acetatthiokinase sei, da alle Umsetzungen des Acetats durch kurzkettige Fettsäuren gehemmt werden (3).
Würde also ein Teil der Fermente des Fettsäurestoffwechsels durch die kurzkettigen Fettsäuren gebunden werden, so wäre die Fermentkonzentration zur Synthese höherer Fettsäuren verringert und folglich könnte nur eine verlangsamte Synthese stattfinden.Wie die Zeit-Umsatz-Kurve aber zeigt, wird bei Zufuhr von kurzkettigen Fettsäuren das Maximum an eingebautem Acetat sogar noch schneller erreicht als im ungehemmten System.
Die Reaktionsgeschwindigkeit der Fettsäuresynthese, die sich aus dem Anfangsteil der Zeit-Umsatz-Kurve ergibt, ist ein Maßstab für die Fermentkonzentration (6).

Wie wir gesehen haben, verläuft jedoch dieser Anfangsteil der Zeit-Umsatz-Kurve durchaus nicht flacher, was dafür spricht, daß die Fermente bei einer durch kurzkettige Fettsäuren gehemmten Fettsäuresynthese in ihrer Menge und Aktivität für die Synthese erhalten sind.

Die Wirkung der kurzkettigen Fettsäuren kann also nicht auf einer Fermenthemmung beruhen. Denkbar wäre es, daß durch die kurzkettigen Fettsäuren z.B. ein den Acetatumsatz limitierender Faktor gebunden oder ein begrenzender Katalysator aktiviert wird. Daß nicht an einer Stelle eine blockierende Wirkung hervorgerufen wird, sehen wir daran, daß bei den Fütte-

rungsversuchen ein Fermentsystem, das zur Fettsäuresynthese praktisch nicht mehr fähig war, durch CO_2 oder ATP in der Synthese höherer Fettsäuren stimuliert werden konnte. Das Fermentsystem der Fütterungstauben verhielt sich in unseren Versuchen wie das der Mangeltauben, bei denen man annimmt, daß die Ursache der eingeschränkten Lipogenese bei einem verminderten TPNH-Angebot liegt (12).
Demzufolge könnte auch der Ansatzpunkt der Hemmwirkung bei der Glykolyse gesucht werden.

Auffallend ist auch, daß das Hemmungsmaximum durch die einzelnen Säuren von der Konzentration abhängig ist. Bei den kurzen Säuren wirken niedrige Konzentrationen schlecht und hohe sehr gut, während bei den längeren Säuren niedrige Konzentrationen schon eine gute Hemmwirkung hervorrufen können und hohe Konzentrationen nicht ganz so ausgeprägt wirken wie bei den kurzen Säuren.
Bei der Buttersäure z.B. liegt die Hemmwirkung von 1o mg, 5 mg und 1 mg pro Ansatz im selben Bereich, während durch 2o mg oft eine sehr starke Hemmung ausgelöst wird.
Es hat den Anschein, daß hier bestimmte Konzentrationsschwellen überschritten werden müssen, um eine Hemmwirkung zu erreichen, etwa in dem Sinne einer Subtratsättigung.

Bei den längeren kurzkettigen Fettsäuren konnten solche Konzentrationsschwellen weniger beobachtet werden, bei ihnen erfolgte meistens eine der Konzentration entsprechende kontinuierliche Hemmzunahme mit einem Kurvenverlauf, der mit einer Parabel verglichen werden kann.
Ein Einfluß des p_H-Wertes ist kaum anzunehmen, da er während der Inkubation weitgehend konstant bleibt, doch wirken sich bekanntlich auch geringe Änderungen des p_H-Wertes auf die Fermentaktivität aus.

Bei den kurzkettigen Fettsäuren handelt es sich grundsätzlich um physiologische Stoffe, da alle höheren Fettsäuren bei der Synthese einmal die Stufe der kurzkettigen Fettsäuren durchlaufen müssen (nach dem Lynen-Zyclus). Die Konzentration, in der wir sie dem Enzymsystem zufügen, dürfte dagegen unphysio-

logisch sein. Daß vor allem bei hohen Konzentrationen auch eine allgemein toxische Komponente in Betracht gezogen werden muß, beweist die Tatsache, daß reine Ölsäure eine beträchtliche Toxicität besitzt, die jedoch bei Zugabe von anderen Fettsäuren unterdrückt werden kann (1).

Inwieweit die hier mit Tauben erreichten Ergebnisse auch auf den Menschen übertragen werden können, ist noch nicht geklärt. Daß zumindest eine grundsätzliche Übereinstimmung besteht, beweist die Erkenntnis, daß es beim Menschen weitgehend von der Art der aufgenommenen Fettsäuren abhängt, ob eine Erhöhung oder Erniedrigung der Blutcholesterinspiegel erfolgt (1).

Literaturverzeichnis

1.) Lang K., Med. und Ernährung, 7, 143 (1960)
2.) Holasek A., Med. und Ernährung, 7, 151 (1960)
3.) Dam H., Die essentiellen Fettsäuren
4.) Lynen F., Zschr. Ausgew. Chemie, 67, 463 (1955)
5.) Seubert, Greull und Lynen, Zschr. Ausgew. Chemie, 69, 359 (1957)
6.) Leuthardt F., Lehrbuch der phys. Chemie, Walter de Gruyter & Co., Berlin (1959)
7.) Gibson D.M., E.B. Titchener, S.I. Wakil, Biochem. et Biophys. Acta, 30, 376 (1958)
8.) Wakil S.I., and I. Ganguly, Fed. Proc., 18, 346 (1959)
9.) Bernhard, Helv. Chim. Acta, 24, 1412 (1941)
10.) Seubert W., und F. Lynen, Angew. Chem., 69, 359 (1957)
11.) Siperstein M.D., Am. J. Med., 26, 685 (1959)
12.) Stetten D. jr., J. Am. Med. Ass., 150, 971 (1952)
13.) Martius C., und F. Lynen, Adv. Enzymol., 10, 167 (1950)
14.) Brady R.O., and S. Gurin, J. Biol. Chem., 199, 421 (1952)
15.) Brand v. V., und E. Helmreich, Biochem. Zschr., 328, 146 (1956)
16.) Entenmann C., S.R. Lerner, I.L. Chaikoff und W.G. Dauben, Proc. Soc. Exp. Biol., (N.Y.) 70, 364 (1949)
17.) Brand v. V., und W. Seitz, Klin. Wschr., 36, 87 (1958)
18.) Van Baalen J., and S. Gurin, J. Biol. Chem. Vol., 205, 303 (1953)
19.) Stetten v., Einfluß des CO_2 auf Fettsäuresynthese, Inauguraldissertation, München 1960
20.) Wieland O., III. Kongress der Int. Diabetes Federation, Düsseldorf 21. - 25.7.1958; und G. Thieme, Stuttgart, 20, (1959)

Es sei mir gestattet, dem Direktor der Medizinischen Poliklinik der Universität München, Herrn Prof. Dr. W. Seitz, für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Haus und das Interesse für die Arbeit ergebenst zu danken.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Freifrau Dr. Dr. V. v. Brand für die Überlassung des Themas und das für die Durchführung der Arbeit in jeder Weise großzügige Entgegenkommen. Ihren Bemühungen und wertvollen Anregungen verdanke ich die Einführung in die Grundlagen des wissenschaftlichen Arbeitens.

Lebenslauf

Ich, Gerd-Jürgen Woschée, wurde am 19.8.1937 als dritter Sohn des Studienrates Karl Woschée und dessen Ehefrau Hedwig, geb. Sannig, in Breslau/Schlesien geboren. Mein Vater fiel 1943 in Rußland.

In die Grundschule trat ich 1944 in Liegnitz/Schlesien ein und setzte sie nach der Vertreibung aus Schlesien ab 1946 in Neunburg vorm Wald/Opf. fort. Von 1948 bis 1951 besuchte ich die Oberrealschule in Cham/Opf., von wo ich in die Oberrealschule Pfarrkirchen/Ndb. wechselte, nachdem sich meine Mutter in Birnbach/Ndb. als Zahnärztin niedergelassen hatte. 1957 absolvierte ich in Pfarrkirchen.

Mein Medizinstudium begann im Wintersemester 1957/58 an der Universität München. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im April 1959 in München.
Am 6. Mai 1960 schloß ich den Bund der Ehe mit Ingrid Woschée, geb. Benzinger.
Mit dem Staatsexamen im Frühjahr 1962 beendete ich mein Medizinstudium an der Universität München.